

**Präzipitierende Antikörper gegen Samenplasma
in Serum, Zervixschleim und Vaginalsekret
bei Partnern steriler Ehen**

Peter Heubeck

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556029_0042

Aus der I.Frauenklinik und Hebammenschule
der Universität München
Direktor: Prof. Dr.med. J. Zander

Präzipitierende Antikörper gegen Samenplasma
in Serum, Zervixschleim und Vaginalsekret
bei Partnern steriler Ehen

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München
vorgelegt von

Peter Heubeck

aus
Nürnberg

1973

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München



Berichterstatter:	Prof. Dr.med. F. Zimmer
Mitberichterstatter:	Prof. Dr.med. J. Zander
Dekan:	Prof. Dr.med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 20.11.1973

Meinen Eltern

Inhaltsübersicht

	Seite
I. Einleitung	1
II. Methodik	11
III. Ergebnisse	15
IV. Diskussion	23
V. Abbildungen	31
VI. Zusammenfassung	33
VII. Literaturverzeichnis	34

I. EINLEITUNG

Aspekte immunologischer Sterilität

Bei jeder siebten Sterilität (DÖRING; MASSON) führt der Einsatz der zu Gebote stehenden diagnostischen und therapeutischen Mittel nicht zum Erfolg. Seit einigen Jahren hat der immunologische Aspekt solch "ungeklärter Sterilität" zunehmend Beachtung gefunden; dies auch im Hinblick auf neue Prinzipien der Fertilitätskontrolle.

Das Konzept ist aber so neu nicht. Seit LANDSTEINER die Antigenizität von Sperma entdeckt hatte, war diese Frage in der Diskussion (s. J.A.M.A. 1921) und es erschien eine kaum zu überschauende Fülle von Arbeiten mit experimentellen Befunden (Übersichten bei KATSH 1959; GÜNTHER; KRIEG 1964; TYLER 1967; BEHRMAN 1968). Man konnte zeigen, daß die Injektion von Samenplasma und testikulärem Material, von Sperma und Spermien je nach Anordnung und Methode bei weiblichen Tieren zu Fertilitätsminderung oder erhöhten Abortraten führen kann.

Immunisierung der Frau

Frühe Versuche, auch Frauen mit homo- oder heterologem Sperma zu immunisieren (ESCUDE; BASKIN 1932; BABADAGLY; LAFFONT; RODRIGUEZ; ROSENFELD; BODNAR; BRUNNER), führten schon 1937 in Amerika zur Anmeldung eines Patents, das die Herstellung eines Vakzins beschreibt, welches Unfruchtbarkeit hervorrufen sollte (BASKIN 1937).

Die im Experiment erhobenen Befunde wären aber für die Klinik der Sterilität von geringem Interesse, wenn nicht nachzuweisen wäre, daß eine Immunisierung gegen Sperma-Antigene auch transvaginal, auf physiologischem Weg also, möglich ist (EDWARDS 1960; BEHRMAN 1963; POMMERENKE; ASHITAKI; ELIASSON; MCCARTNEY; BELL; MOGHISSI; PARSONS). Schon DARWIN hatte vermutet, daß die geringe Fruchtbarkeit der Prostituierten ihrer "profligacy" (Verworfenheit) zuzuschreiben sei und es wurde bei sterilen Frauen eine Beziehung zwischen Koitusfrequenz und Antikörpertiter gefunden (ARDELT). SCHWIMMER (1967a) sah bei Prostituierten eine fast vierfach häufigere Inzidenz von Spermagglutininen als bei unverheirateten Frauen.

Ein weiterer Beitrag zu dieser Frage ist die Mitteilung eines außergewöhnlichen Falls einer vaginalen Sensibilisierung ge-

gen ein Glykoprotein des Samenplasmas (HALPERN): eine junge Frau erlitt regelmäßig post coitum einen anaphylaktischen Schock mit Urtikaria, Schmerzzuständen, Asthma und kardio-vaskulärem Kollaps.

Zu den immunologischen Phänomenen, die mit klassischen Vorstellungen der Formation von Antikörpern zu verstehen sind und die die Grundlage der üblichen Tests darstellen, tritt die Annahme, daß im Genitaltrakt verschiedene Immunglobuline lokal gebildet werden können (COOMBS; HULKA; LIPPES; BELL; SCHWIMMER 1967b; KATSH 1967; SOUTH; BATTY; TOMASI; EDWARDS 1969; SAWADA; OMRAN; PARISH 1967; PIERCE; STRAUS;) Beim Nachweis immunkompetenter Zellen in den entsprechenden Geweben muß an eine derartige lokale Bildung gedacht werden, wenn sich in den genitalen Sekreten Immunglobuline mit antispermatischer Aktivität in höherer Konzentration finden als im Serum (KATSH 1967; STRAUS; PARISH 1967; DUKES 1968; EDWARDS 1969).

BEHRMAN und OTANI zeigten, daß transvaginale Immunisierung von Meerschweinchen in Vaginal- und Uterussekret eine höhere Konzentration von Sperma-Antikörpern bewirkt als sie im Blut nachweisbar ist, während bei intramuskulärer Applikation der Spermien vergleichsweise höhere Serumtiter erzielt werden (OTANI). Es ist daher möglicherweise damit zu rechnen, daß eine in oberen Scheiden- und unteren Uterusabschnitten stattfindende lokale Sekretion von Antikörpern gegen Sperma die Fertilität beeinträchtigen kann ohne daß der Nachweis systemisch stimulierter zirkulierender Antikörper gelänge, welcher bislang die Basis der Labordiagnostik darstellt. Die Beobachtung, daß die Ergebnisse des post coital test nur in etwa der Hälfte der Fälle mit Resultaten serologischer Tests übereinstimmen (VAIDYA; GLASS; MASSON; SCHWIMMER 1967b), läßt sich vielleicht in diesem Sinne interpretieren.

Die Frage, warum nicht alle oder doch ein ungleich größerer Teil von Frauen, die sich den Antigenen des Spermas aussetzen, dadurch immunisiert werden, wurde von KATSH (1968) im Sinn des Defekts eines Enzymsystems, das antigene Bestandteile der Samenflüssigkeit inaktiviert, beantwortet. Ein anderer Faktor könnte durch individuelle Prädisposition, etwa eine Hypersensibilität, gegeben sein (BEHRMAN 1968).

In Betracht zu ziehen ist auch, daß Infekte v.a. des Urogenitalbereichs antigenen Spermabestandteilen gleichsam als immunisierendes Adjuvans zu dienen vermögen (KATSH 1967; SANDLER; EL-MAGOUB). Gewiß können auch Besonderheiten des Spermas eine Rolle bei dem Mechanismus spielen, der dazu führt, daß es antigen wirksam wird (STRAUS 1965; KUNITAKE; GLASS). Diese Vermutung legt beispielsweise die Varianz des Penetrationsverhaltens verschiedener Spermienproben nach Behandlung mit Antiserum nahe (FJÄLLBRANT 1969a). Abb. 1 (S.4) gibt einen Überblick über die Faktoren, die für die Pathogenese immunologisch bedingter Sterilität diskutiert werden.

Sperma-Antikörper bei der Frau

Bereits aus dem Jahre 1922 liegt eine Mitteilung über Sperma-Antikörper im Serum zweier steriler Frauen vor (MEAKER). Der erste Versuch, derartige Befunde dem Fertilitätsstatus kategorisierter Probandengruppen zuzuordnen, stammt von FRANKLIN und DUKES (1964). Sie fanden bei "idiopathisch sterilen" Frauen in 78.9 % Spermagglutinine, während eine Kontrollgruppe fertiler Probanden nur in 11.8 % der Fälle positive Testergebnisse zeigte. Nachfolgende Untersuchungen derselben Gruppe (FRANKLIN 1964; MALINAK; DUKES 1968a) brachten niedrigere Zahlen, neuere Arbeiten anderer Autoren sogar wesentlich geringere (SCHWIMMER 1967b; TYLER 1967; GLASS; ISRAELSTAM; ANSBACHER; BEHRMAN 1968; BOETTCHER 1970; KOLODNY; KREBS), die sich bei ungeklärten Sterilitäten in der Regel noch unter 20% bewegen. Man darf daraus schließen, daß die Bedeutung immunologischer Sterilität anfangs wohl über Gebühr eingeschätzt wurde. Die in der Literatur angegebenen Zahlen positiver Ergebnisse und falsch positiver Kontrollen lassen sich nur schwer vergleichen; dies v.a. deshalb, weil die Auswahl der Probanden, insonderheit die Kriterien, die der Rubrizierung zugrundeliegen, die Antigen-Präparationen und auch Testanordnung und -bewertung nicht unter zuverlässig definierten Bedingungen vorgenommen wurden. Gesichert scheint aber -über alle Methoden und Interpretationen integriert-, daß beim Vergleich der Frequenz von Sperma-Antikörpern bei verschiedenen Kollektiven die Gruppe der Frauen mit anders

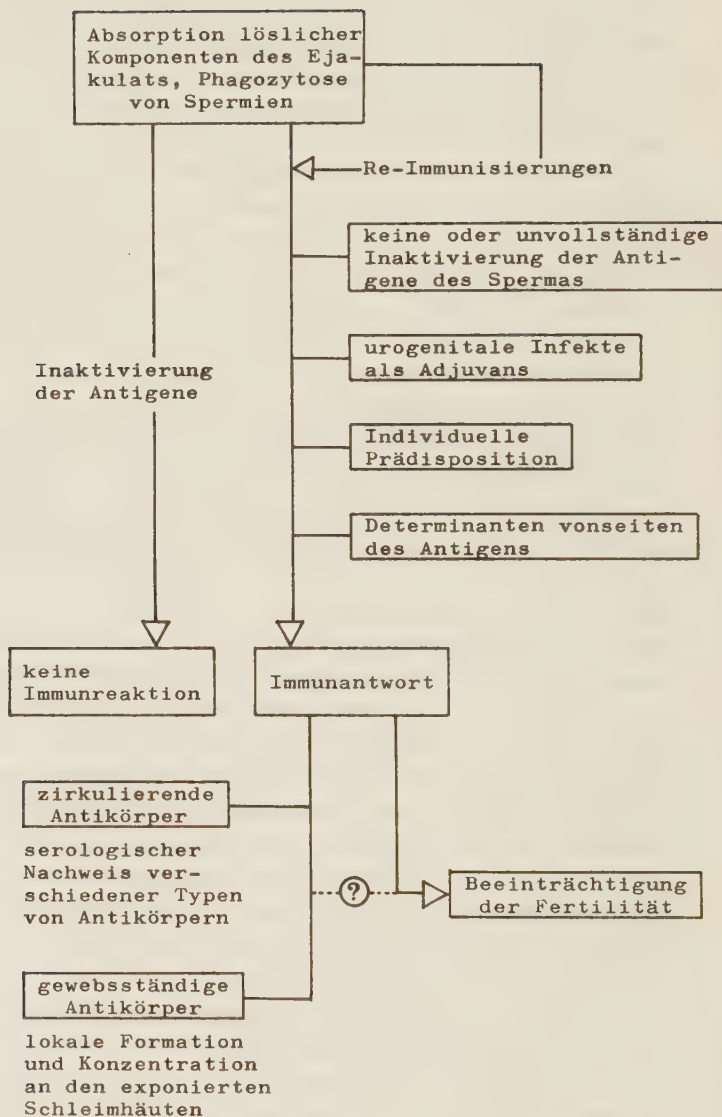


Abb. 1

Möglicher pathogenetischer Mechanismus der Entstehung immunologisch begründeter Sterilität

nicht aufzuklärender Sterilitätsursache die höchsten Prozentsätze positiver Testausfälle zeigt.

Therapieversuche

Einen Hinweis darauf, daß die nachgewiesenen Antikörper tatsächlich auf Exposition durch das Ejakulat hervorgerufen sind, geben Beobachtungen, die nach Unterbrechung des Antigenkontakts zu machen sind: bei fast allen Frauen mit positiven Befunden kommt es nach einer (nach Monaten messenden) Zeit der Allergenkenz (Coitus condomatus) zu einem Absinken der Spermagglutinin-Titer. In 60% der Fälle wird gar ein Verschwinden der Befunde erreicht (SCHWIMMER 1967b; BEHRMAN 1968; MASSON; ANSBACHER; DUKES 1968a), wonach, bei Absetzen der "Kondomtherapie", in 30 oder mehr Prozent Graviditäten zu erzielen sind. Verschiedentlich kommt es bei der Wiederaufnahme ungeschützten Verkehrs oder in der Schwangerschaft allerdings zu neuerlichen Titeranstiegen.

Bei sperma-immunisierten Tieren sind unter Antikörper-Befunden keine Konzeptionen zu beobachten und auch kurze Zeit nach erfolgtem Titerabfall bleiben die Tiere steril (BEHRMAN 1965b), was durch die Vorstellung länger wirksam bleibender gewebständiger Antikörper eine Erklärung findet (BEHRMAN 1963; OTANI 1963). Wenn dieses Modell auf die Bedingungen der Kondomtherapie übertragen werden darf, wäre zu erwägen, ob das Verschwinden zirkulierender Sperma-Antikörper nicht ein zu früher Zeitpunkt ist, den ungeschützten Verkehr wieder aufzunehmen.

SCHOYSMAN empfiehlt statt des Kondomgebrauchs die hormonelle Suppression der Spermiogenese (wie bei der Therapie der Autoimmunität gegen Spermatozoen) als einfacher.

Ein weiteres therapeutisches Prinzip wurde von LEVANON mitgeteilt, der durch Desensibilisierung mit einem sperm-coating antigen bei mehreren Patientinnen Schwangerschaften erreichen konnte.

Der Befund immobilisierender Sperma-Antikörper ist durch die Kondomtherapie nicht zu beeinflussen (ISOJIMA 1969). Als Procedere bei ungeklärten Sterilitäten wird hier die wiederholte Insemination unter HCG-Gaben empfohlen.

Antikörper und Fertilität

Die Ergebnisse der Kondomtherapie beweisen nicht schlüssig, daß die beobachteten immunologischen Reaktionen, wenn auch einziger greifbarer Befund, die Ursache der Sterilität waren. Solange der Mechanismus von Ursache und Wirkung nicht offenliegt, wäre es denkbar, daß die Sperma-Antikörper im Serum, sofern ihnen überhaupt klinische Signifikanz zugestanden wird, was nicht alle Untersucher tun (NAKABAYASHI; NOYES; COHEN; SOUTHAM), nur unzuverlässiger Indikator immunologischer Phänomene sind, die eine Fertilitätshemmung im Gefolge haben können. Möglicherweise stellt die Sterilität oder Infertilität die einzige Manifestation der immunbiologischen Unfruchtbarkeit dar (HILFRICH). Antikörper gegen Spermien werden auch bei Graviden gefunden (SOUTHAM; SCHWIMMER 1967b; ISOJIMA 1969), Schwangerschaften unter persistierenden Titern beobachtet (MALINAK; GLASS; PARISH 1968) und es wurde ein Fall mitgeteilt, in dem sich ein Mann trotz eines Agglutinationstiters von 1:1024 dennoch als fertil erwies (FJÄLLBRANT 1967). Das Vorkommen von Spermagglutininen scheint überdies auch ohne vorangegangene Antigenresorption möglich (RÜMKE 1969; KOLODNY). So wurden im Blut von Neugeborenen Sperma-Antikörper nachgewiesen (GLASS). Auch wir fanden bei früherer Untersuchung von 84 Seren weiblicher Säuglinge und Kleinkinder in 5.9 % Spermagglutination (mikroskopisch n. FRANKLIN und DUKES), jedoch keine Spermimmobilisation (Test nach ISOJIMA). Die Frage, ob die Spermagglutination durch Serum überhaupt eine echte Antigen-Antikörper-Reaktion darstellt, scheint sowenig entschieden wie die Frage, ob in den Spermien (DUKES 1968a; EDWARDS 1969b; RAUM; MENGE) oder den sie überziehenden Antigenen aus dem Samenplasma (sperm coating antigen) (WEIL; BEHRMAN 1965b; STEVENS 1965; LI; PIKO; MANARANG-PANGAN; SEARCY) das wirksame Antigen zu suchen ist. Immunhistologische Untersuchungen führten zu widersprüchlichen Interpretationen (FELTKAMP; NAIRN; RÜMKE 1968; HJORT; SOBBE; FJÄLLBRANT 1970; RAUM) und während von einer erhöhten Konzentration von gamma-Globulinen in spermagglutinierenden Seren berichtet wird (FJÄLLBRANT 1969b), stellt man andernorts fest, daß Spermagglutinine keine Antikörper sind, sondern den beta-Lipoproteinen zugehören (BOETTCHER 1969), wiewohl von guter Über-

einstimmung der Ergebnisse von Agglutinations- und Antiglobulinkonsumptionstests Mitteilung gemacht wurde (SCHWIMMER 1967; MASSON). Auf die Möglichkeit von Agglutinationen auf rein physikochemischer Grundlage ist hinzuweisen (MANN) und darauf, daß unspezifische Reaktionen der Spermatozoen schon in physiologischen Elektrolytlösungen zu beobachten sind (BEDFORD). Ferner ist anzumerken, daß manche Bakterien (ROSENTHAL; BUXTON; TEAGUE) und Viren (CHU; RÜMKE 1970) Spermagglutination oder -immobilisation hervorzurufen vermögen und schließlich zeigt SCHUMACHER, daß auch verschiedene basische Proteine eine ausgeprägte Agglutination von Spermatozyten bewirken können.

In vivo - Befunde

Es ist zu beobachten, daß menschliche Spermien, die mit Seren antispermatischer Aktivität inkubiert wurden, eine Reduktion ihres Penetrationsvermögens in den Schleim der Zervix zeigen. (FJÄLLBRANT 1969a; MANARANG-PANGAN). Wiewohl diese Feststellung den zur Fertilitätshemmung führenden Mechanismus erklären würde, sind die in vitro erhobenen Befunde offenbar nicht nur mechanisch auf physiologische Verhältnisse übertragbar. So fand man, daß Sperma, welches nur kurze Zeit hochtitrigem Antiserum ausgesetzt war, seine Befruchtungskapazität einbüßt, Spermien jedoch, die länger verdünntem antispermatischem Serum exponiert waren, diese Kapazität nicht verlieren, bei den damit besamten Tieren jedoch zu einer abnorm hohen Fruchtodrate führen (KIDDY). Eine Übersicht über Vorstellungen von Ort und Mechanismus des immunologischen Angriffs von Spermantikörpern im weiblichen Genitaltrakt gibt Abb. 2 (S. 8).

Immunologische Tests

Um immunologische Implikationen bei ungewollt kinderlosen Paaren aufzuzeigen, steht eine ganze Reihe meist speziell für diese Fragestellung entwickelter Tests zur Verfügung. Abb. 3 (S. 9) zeigt die Zusammenstellung einiger Methoden, verschiedene Typen von Antikörpern gegen Antigene der Samenflüssigkeit, die an Zellstrukturen gebunden (Spermien) oder löslich sind (Samenplasma), nachzuweisen.

Erschwerte Befruchtung,
früher Fruchttod oder
abnorme Entwicklung
(6)

Beeinflussung des tubaren
Spermientransports
(5)

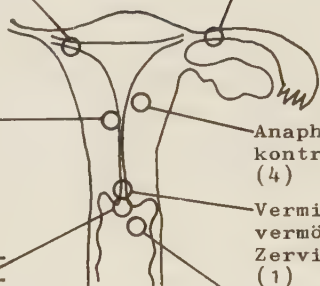
Durch sessile Anti-
körper gestörte
Implantation
(7)

Anaphylaktische Uterus-
kontraktionen
(4)

Antikörper im Zervix-
schleim mit immobili-
sierender oder zyto-
toxischer Aktivität
(2)

Vermindertes Penetrations-
vermögen der Spermien im
Zervixschleim
(1)

Längere Verweildauer immo-
bilisierter Spermien im
sauerem Scheidenmilieu
(3)



Autoren:

- (1) DREVIUS (1968); FJÄLLBRANT (1969); MANARANG-PANGAN (1970); KUNITAKE (1970)
- (2) BEHRMAN (1960); MOGHISSI (1962); ASHITAKA (1964); STRAUS (1965); PARISH (1967); KUNITAKE (1970)
- (3) KRIEG (1970)
- (4) KATSH (1967); EDWARDS (1969)
- (5) BRADEN (1953); McLAREN (1964); METZ (1970); MENGE (1970)
- (6) KERR (1947); KIDDY (1959); SAWADA (1967); SCHWIMMER (1967); METZ (1970); MENGE (1970); KREBS (1971); HILFRICH (1971)
- (7) BEHRMAN (1967); SAWADA (1967); SCHWIMMER (1967); HILFRICH (1971)

Abb. 2

Einige Anschauungen über die eigentlich fertilitäts-
hemmende Wirkung von Sperma-Antikörpern

an Zellstrukturen gebundene Antigene				Lösliche Antigene
AGGLUTINATION	IMMOBILISATION	ZYTOTOXIZITÄT	PRÄZIPITATION	
(mikroskopisch) FRANKLIN und DUKES 1964 (makroskopisch) KIBRICK et al. 1952 (Kapillarmethode) SHULMAN 1970	ISOJIMA 1968 ASHITAKA 1964 FJÄLLBRANT 1968	HAMERLYNCK und RÜMKE 1968 MANARANG-PANGAN und BEHRMAN 1971 In vitro-Tests mit Leuko- oder Lymphozyten	Gelpräzipitations- techniken Hämagglutination	
		PARISH et al. 1967 SIMS-HUHNER-Test Fraktionierter PCT in vitro KUNITAKE 1970 KURZROK-MILLER-Test und neuere Penetrations-tests KREMER 1965 FJÄLLBRANT 1968		
Spontanaggluti- nation im frischen Ejakulat FJÄLLBRANT 1965				

Antikörper
in

SERUM

ZERVIXSCHLEIM

SAMENPLASMA

Das Studium der Literatur über die Sperma-Immunität der Frau zeigt, daß nur in wenigen grundsätzlichen Fragen Einigkeit in der Beurteilung besteht. Insonderheit die vorzugsweise gebrauchte Methode, immunologische Sterilität durch Spermagglutinationstests nachzuweisen, ist nicht unumstritten.

Wir unternahmen deshalb den Versuch, die Kongruenz des klinischen Befunds "ungeklärte Sterilität" mit dem Nachweis präzipitierender Antikörper gegen die Plasmafraktion des Spermas in Serum, Zervixschleim und Vaginalsekret nachzuprüfen. Ferner sollte die Frequenz präzipitierender Sperma-Antikörper im Serum auch des Mannes festgestellt und Reaktionen zwischen Serum und Genitalsekreten untersucht werden.

Die Häufigkeit der Befunde bei Partnern steriler Ehen sollte mit dem Vorkommen bei Kontrollgruppen verglichen und in Beziehung zu Ergebnissen gesetzt werden, die zu gleicher Zeit mit Agglutinations- und Immobilisationstests erzielt wurden.

II. METHODIK

Wir untersuchten Serum, Zervixschleim und Vaginalsekret der Patientin, sowie Serum und Sperma des Ehemanns. Das Material wurde wie folgt gewonnen:

Serum. Von durch Venenpunktion abgenommenem Blut wurde nach der Gerinnung das Serum abzentrifugiert.

Zervixschleim wurde zum präsumptiven Ovulationstermin mit einer Knopfkanüle aus dem Zervixkanal gesaugt, mit gleichem Volumen Phosphatpuffer (pH 7.4) versetzt und nach einstündiger Inkubation, wenn notwendig, zentrifugiert.

Vaginalsekret gewannen wir ebenfalls mit der Knopfkanüle aus dem hinteren Scheidengewölbe und suspensierten es wie den Zervixschleim in Pufferlösung.

Samenplasma. Durch Masturbation erhaltenes Sperma des Probanden wurde nach Prüfung auf Volumen, Konzentration und Motilität 15 min bei 3000 U/min zentrifugiert, der Überstand weiterverwendet.

Alle Materialien wurden, wenn irgend möglich, frisch verbraucht, ansonsten bei -20°C eingefroren und schonend wieder aufgetaut.

Als Präzipitationstechnik zur immunologischen Untersuchung von Serum und Genitalsekreten auf Antikörper gegen Samenplasma wählten wir die Doppel-Geldiffusion nach OUCHTERLONY mit je 2 ml 1%igen Gels (Special Agar - Noble) in 1/15 M Phosphatpuffer (pH 7.4) auf Objektträgern.

Dabei wurde zuerst eine dünne Agarschicht auf die entfetteten Objektträger gebrannt. Auf die so vorbereiteten Gläser pipettierten wir dann die heiße Agarlösung und stanzen nach dem Gelieren der Schicht die Reservoirs aus. Nach dem Einfüllen des Untersuchungsmaterials beließen wir die Objektträger unter täglicher Kontrolle bis zu drei Tagen in einer feuchten Kammer. Im Anschluß daran wurde die Gelschicht zwei Tage lang in bewegter, oft gewechselter isotoner Kochsalzlösung ausgewaschen, dann 1 h in aq. dest. entsalzt. Dem Trocknen der Schicht unter Filterpapier folgte das Färben und Differenzieren, schließlich das Abwaschen und Trocknen. Die Abb. 4 (S. 12) zeigt das Schema des Arbeitsgangs.

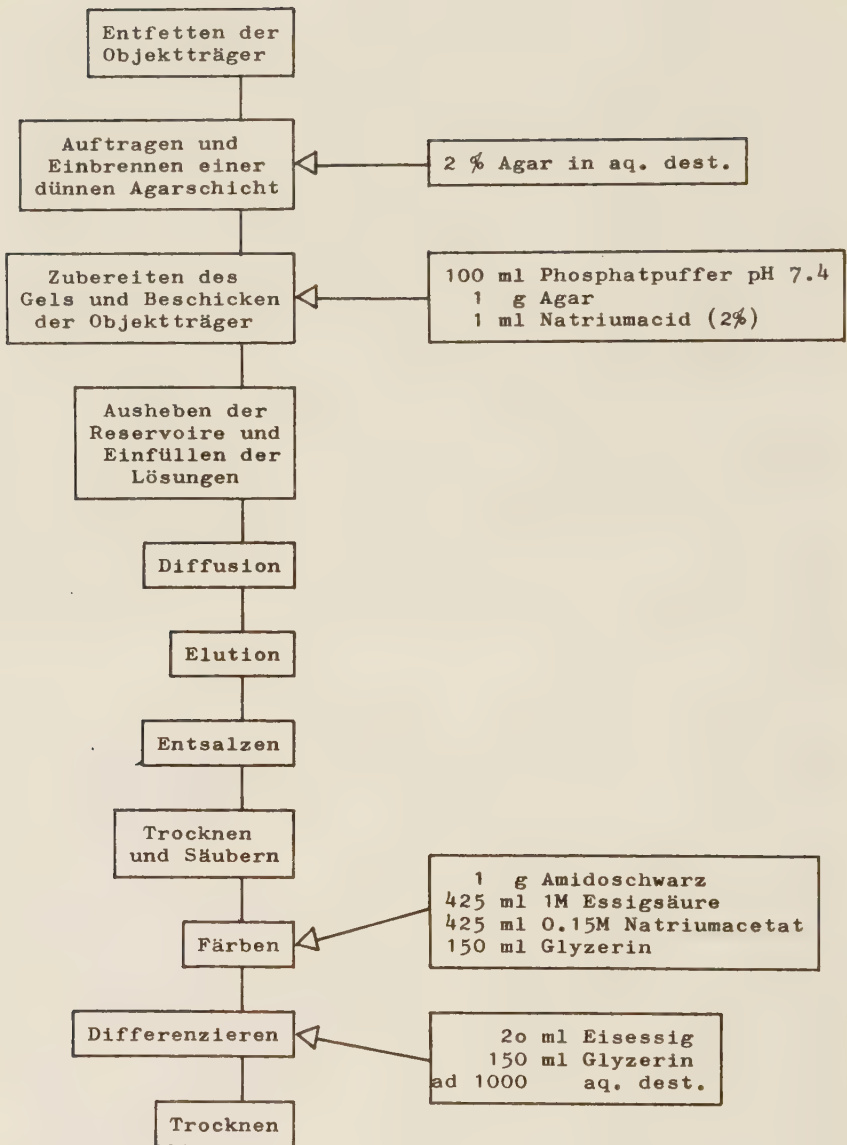


Abb. 4 Schema der Präzipitationstechnik

Um die für die Präzipitation optimalen Äquivalenzbedingungen zu schaffen, wurde mit verschiedenen Verdünnungen des Samenplasmas gearbeitet und es wurden mehrere Anordnungen der Reaktionspartner zueinander verwandt (vgl. Abb. 5, S. 14):

- A Variation des Abstands der für das Serum ausgehobenen Löcher (4 mm $\emptyset$) vom Antigenreservoir von 2 bis 7 mm;
- B Verwendung von halbwertigen Antigenverdünnungen (1:1 bis 1:32) bei konstanter Diffusionsstrecke (3 mm) und Reservoirgröße (4 mm);
- C eine Anordnung, bei der eine Reihe von Antigenreservoirn mit wachsenden Durchmessern (3 bis 7 mm) einer Lochreihe mit gegensinnig abnehmenden Durchmessern gegenüberliegt (Mittelabstand = Mitteldurchmesser);
- D Zur ersten Übersicht wählten wir eine Anordnung, mit deren Hilfe es möglich war, die Richtung weiterer Untersuchungen zu erkennen, indem wir Serum und Zervixschleim der Frau gegen das Samenplasma des Ehemanns und eines Sponsors, Serum des Mannes gegen eigenes und fremdes Samenplasma, sowie Serum der Frau gegen Zervixschleim diffundieren ließen (4 mm $\emptyset$, 3 mm Abstand, Samenplasmaverdünnungen 1:2 und 1:8);
- E Schließlich eine weitere Figur, bei der die beiden Seren, sowie Zervix- und Vaginalsekret aus 4 mm messenden Reservoiren über 3 mm gegen Samenplasma der Verdünnungen 1:1, 1:4 und 1:16 liefen.

Die beiden Kontrollgruppen (Frauen mit uns unbekannter Fertilität und Kinder) wurden getestet, indem wir die Seren in einer Rosettenanordnung (4 mm $\emptyset$, 3 mm Abstand) gegen mehrere Samenplasmaproben oder einen Pool von 3-5 Proben (ebenfalls in Verdünnungsreihen) diffundieren ließen.

Das Testergebnis wurde erst aus den fertigen Präparaten, also nach der Färbung, endgültig bewertet. Positive Befunde wurden zu einem späteren Zeitpunkt mit neugewonnenem Material überprüft und die Resultate in konstant positive und inkonstante getrennt. Nur, wenn sich ein immunologischer Befund wenigstens einmal reproduzieren ließ, sahen wir das Ergebnis der

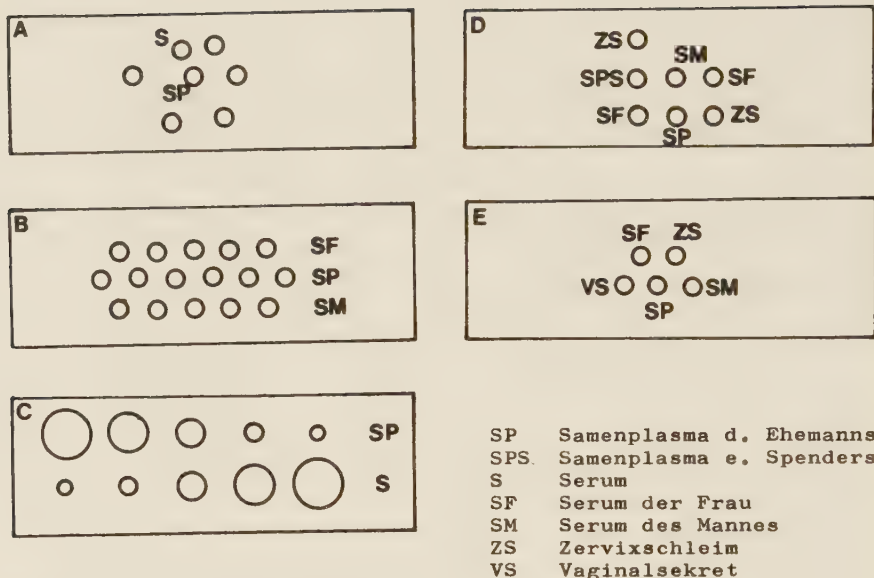


Abb. 5 Testanordnungen

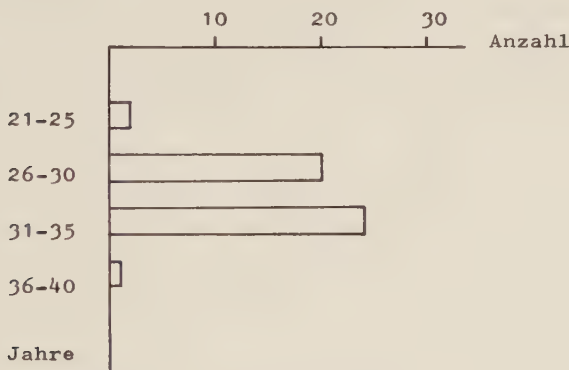
Untersuchung als positiv an. Ein Antiserum gegen menschliches Sperma (Rabbit anti human semen serum, Wellcome) diente bei den Reaktionen mit Samenplasma als positive Kontrolle.

Die immunoelektrophoretische Analyse der Samenplasmaproben wurde mit 1.7% Gel in 0.1M Veronal-HCl-Puffer pH 8.2 (1:2) in einer Elphor-Kammer (Puffer 2:1) bei 200 V (4 - 4.5 mA/Objektträger) über 90 min durchgeführt.

Die gleichzeitig durch v.GUMPPENBERG angestellte Untersuchung der Probandenserum auf Spermagglutination erfolgte mit Hilfe des makroskopischen Tests nach KIBRICK et al. (1952). Die Prüfung auf Spermmobilisation lehnte sich an die von ISO-JIMA et al. (1968a) angegebene Methode an.

III. ERGEBNISSE

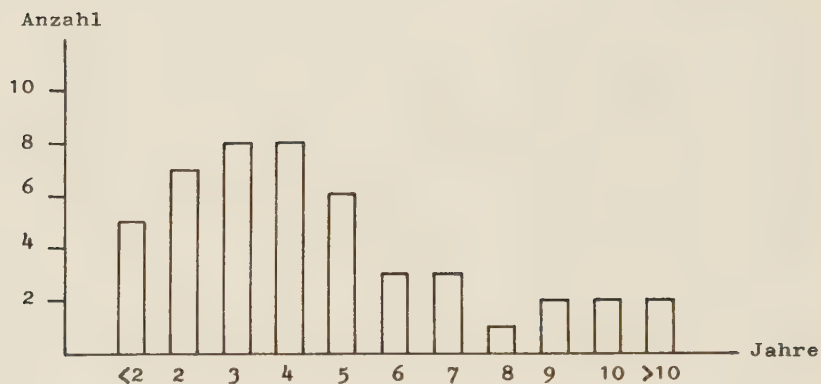
Wir konnten in der Zeit von Frühjahr 1971 bis Herbst 1972 47 Patientinnen der Sterilitätssprechstunde der Klinik untersuchen. Die Hälfte der Frauen war zwischen 31 und 35 Jahren alt; etwas geringer war der Anteil der 26- bis 30-jährigen (s. Tab.1). Betrachtet man die Verteilung der Dauer des Kinderwunsches zum Zeitpunkt der Untersuchung, so zeigt sich ein Gipfel zwischen 3 und 4 Jahren (s. Tab.2).



Tab. 1 Altersverteilung der untersuchten Patientinnen

Eine Kategorisierung des Kollektivs hinsichtlich der Ursache der Sterilität nach dem Urteil des behandelnden Gynäkologen, bzw. nach dem andrologischen Gutachten ist in Tab. 3 vorgenommen.

Als "ungeklärt" sahen wir eine Sterilität an, wenn seit mindestens zwei Jahren ohne Kontrazeption Kinderwunsch bestand, ein normaler Genitalbefund erhoben werden konnte und die Aufzeichnungen der Basaltemperatur einen biphasischen Zyklus zeigten. Außerdem mußten die Ergebnisse von Pertubation oder Hysterosalpingographie die Durchgängigkeit der Tuben erwarten lassen, das Alter der Patientin durfte 35 Jahre nicht über-



Tab. 2 Verteilung der Dauer des Kinderwunsches

	Anzahl		Kategorie
Ursache bei der Frau	13 (28%)		A
Ursache beim Mann	3 (6%)		B
Ursache bei Frau und Mann	2 (4%)		C
Sterilitätsdiagnostik nicht abgeschlossen oder Ergebnis unbekannt	7 (15%)		D
ungeklärte Sterilitätsursache	22 (47%)		E

47

Tab. 3 Kategorisierung der Patienten nach der Sterilitätsursache

schreiten und schließlich mußte das Spermogramm des Ehemanns normal sein.

Der Mann wurde als nicht oder eingeschränkt fertil angesehen, wenn unsere Voruntersuchung des Ejakulats das andrologische Gutachten mit negativem Befund bestätigte oder wenn das von uns angefertigte Spermogramm zweimal einem früheren Gutachten zuwiderlief.

Bei der Aufschlüsselung der 15 Fälle, in denen der Ursprung der Sterilität ganz oder zum Teil bei der Frau zu sehen ist, ergaben sich 8 mal tubare und 6 mal hormonelle Ursachen und in einem Fall bestand eine Mißbildung des inneren Genitales.

Einige Patientinnen standen erst am Beginn der Sterilitätsdiagnostik, bei anderen war das Ergebnis früherer Untersuchungen nicht in Erfahrung zu bringen.

Mit den beschriebenen Testanordnungen untersuchten wir die folgenden Reaktionen:

- Präzipitation zwischen Serum der Frau und Samenplasma des Ehemanns (SF/SP) und das von Spendern (SF/SPS),
- Reaktion zwischen Serum des Mannes und eigenem wie auch fremdem Samenplasma (SM/SP),
- Zervixschleim (ZS/SP) und Vaginalsekret (VS/SP) gegen Samenplasma, sowie
- Präzipitationsreaktionen zwischen Serum der Frau und Zervixschleim (ZS/SF) und zwischen Serum und Vaginalsekret (VS/SF).

Die Ergebnisse sind, getrennt in konstante und inkonstante Befunde und den verschiedenen Kategorien (s. Tab. 3) zugeordnet, in Tab. 4 zusammengestellt.

Neben den Patienten der Sterilitätssprechstunde untersuchten wir zwei Kollektive als Kontrollgruppen:

- (F) Frauen mit uns unbekannter Fertilität, die sich stationär in der Klinik befanden
und
- (G) Kinder aus dem Krankengut der Universitäts-Kinderklinik. Bei dieser Gruppe durfte davon ausgegangen werden, daß ein Kontakt mit den Antigenen des Spermas auszuschließen ist.

Kategorie $\triangleright$ Reaktion ∇	<u>inkonstant</u>						<u>konstant</u>					
	A	B	C	D	E	ges.	A	B	C	D	E	ges.
SF/SP	1			1	2	4	1		3	6		10
SM/SP					1	1			2			2
ZS/SP						0					2	2
VS/SP					1	1			1	2		3
ZS/SF	1				1	2					1	1
ZS/S				3		3					1	1
VS/SF						0					1	1

Tab. 4 Zuordnung der positiven Befunde zu den Kategorien der Sterilitätspatienten

		<u>Anzahl</u>	<u>positiv</u>	= %
A,B,C	Organische Ursachen bei der Frau, beim Mann oder bei Frau und Mann	18	1	6
D	Ergebnis der Sterilitätsdiagnostik nicht vorliegend	7	3	43
E	Ungeklärte Sterilität	22	6	27
F	Unbekannte Fertilität	37	4	11
G	Probanden, bei denen Antigenkontakt auszuschließen	55	1	2

Tab. 5 Anteil positiver serologischer Befunde bei den Patienten- (A-E) und Kontrollgruppen (F,G)

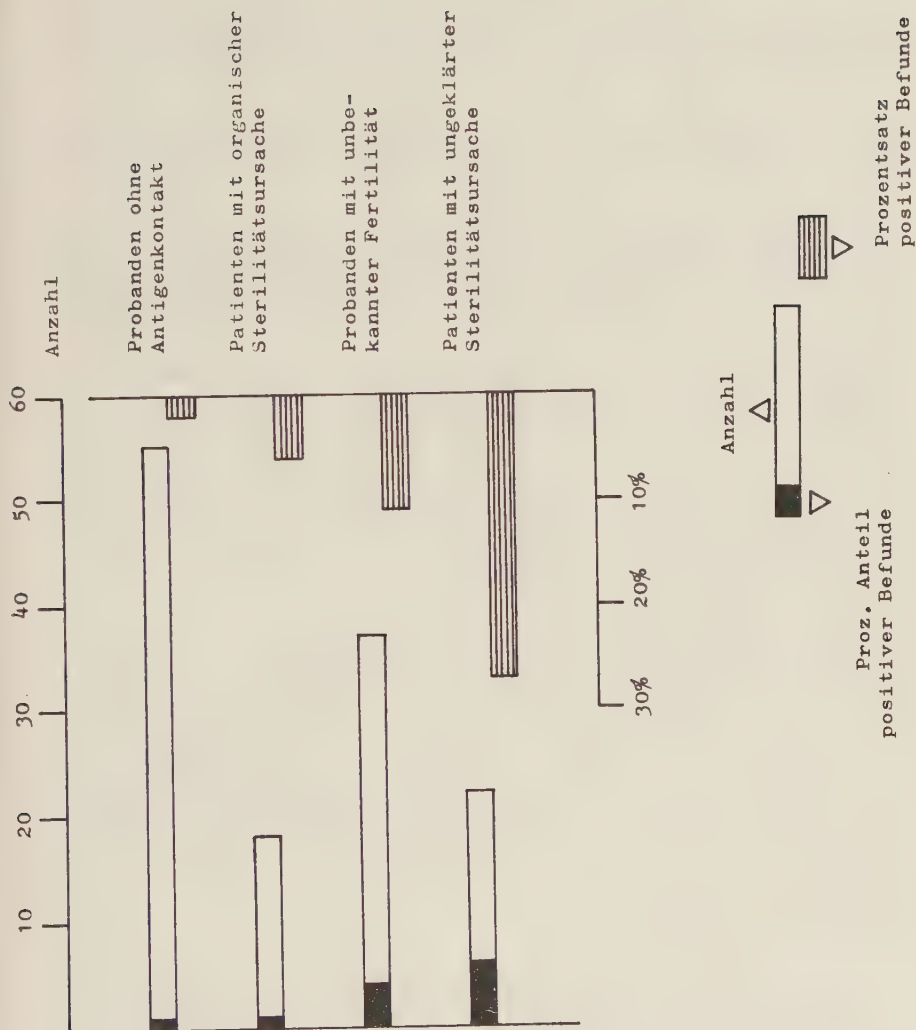


Abb. 6

Vergleich der Häufigkeit serologischer Befunde (Reaktion zwischen Serum und Samenplasma) bei Patienten- und Kontrollgruppen

Einen Vergleich der Frequenz positiver serologischer Befunde (Präzipitation zwischen Serum und Samenplasma) bei den Kontrollgruppen mit der Häufigkeit positiver Testergebnisse bei Patienten mit organischer und solchen mit ungeklärter Sterilitätsursache zeigen Tab. 5 (S. 18) und Abb. 6 (S. 19).

Neben serologischen Reaktionen waren bei den Patientengruppen D und E auch vereinzelt Präzipitationen zwischen den Genitalsekreten und Samenplasma zu beobachten (s. Tab. 4). In den beiden Fällen, in denen Zervixschleim mit Samenplasma reagierte und bei der Patientin, deren Vaginalsekret mit Samenplasma eine Präzipitation einging, waren auch zirkulierende Sperma-Antikörper nachweisbar. Bei zwei Patientinnen mit Befunden im Genitalsekret war das vorliegende Ergebnis des SIMS-HUHNER-Tests negativ. In einem weiteren Fall konnte ein negativer post coital test mit Hilfe der Arborisationstechnik von DAVAJAN (1971) mit abnormen biophysikalischen Eigenschaften des Zervixsekrets erklärt werden (s. V. Abbildungen). In zwei Fällen konnte aufgrund der hormonellen Situation kein Zervixschleim gewonnen werden.

Bei der Untersuchung immunologischer Phänomene zwischen dem Serum der Frau und ihren Genitalsekreten ergab sich in der Gruppe der ungeklärten Sterilitäten je einmal eine Präzipitation zwischen Serum und Zervixschleim, bzw. Vaginalsekret (s. V. Abbildungen). In einem weiteren Fall war die Präzipitation auch mit dem Serum des Mannes und fremden Seren, unbeschadet des Geschlechts und der Blutgruppe der Spender, auszulösen. Eine derartige Beobachtung konnten wir auch als inkonstanten Befund machen.

38 unserer 47 Patientinnen waren primär steril, wobei in 4 Fällen der Ehemann in früheren oder anderen Verbindungen fertil gewesen war. Zweimal in der Gruppe der sekundär sterilen Paare waren Graviditäten aus dieser Verbindung mit dem jetzigen Partner unterbrochen worden und in 4 Fällen hatten frühere Schwangerschaften mit Fehlgeburten geendet. Nur eine Frau mit sekundärer Sterilität ungeklärter Genese zeigte Sperma-Antikörper; in den verbleibenden 9 Fällen lag eine

primäre Ehesterilität vor.

Im Zeitraum unserer Laboruntersuchungen wurden 4 Patientinnen schwanger. Davon hatten 2 zu keiner Zeit Präzipitine gegen Samenplasma in Serum oder genitalen Sekreten aufgewiesen, während die beiden anderen Frauen, wenn auch nur passager, zirkulierende, bzw. Antikörper im Vaginalschleim gezeigt hatten. Unter persistierenden Befunden haben wir keine Konzeption gesehen.

Anaphylaktoide Reaktionen post coitum (vgl. HALPERN) konnten bei keiner Patientin erfragt werden. Frauen mit allergischer Anamnese fanden sich sowohl unter test-positiven wie -negativen Probandinnen.

Bei zwei Paaren mit konstanten Befunden in der sperma-immunologischen Diagnostik gehörte der Partner einer anderen Rasse an (japanische Frau, bzw. persischer Mann).

Die Korrelation unserer Ergebnisse mit den Resultaten, die bei demselben Kollektiv steriler Paare zu gleicher Zeit mit einem Spermagglutinationstest (KIBRICK) und einem Immobilisationstest (ISOJIMA) erzielt wurden (v. GUMPPENBERG), betrug im Vergleich von Testergebnissen gleicher Aussage bei der Agglutinationsmethode 83% und 79% bei der Immobilisationstechnik. (s. Tab. 6)

Bei beiden Männern, die eine Präzipitation zwischen Serum und Samenplasma gezeigt hatten, waren serologisch weder Agglutination, noch Spermimmobilisation nachweisbar.

Anzahl		
P + / A +	4	Übereinstimmung positiver und negativer Resultate: 83 %
P + / A -	6	
P - / A +	1	
P - / A -	36	
P + / I +	4	Übereinstimmung positiver und negativer Resultate: 79 %
P + / I -	6	
P - / I +	4	
P - / I -	33	

Tab. 6 Vergleich positiver (+) und negativer (-)
Ergebnisse serologischer Befunde von Prä-
zipitationstechnik (P) mit Agglutinations-
(A) und Immobilisationstest (I)

IV. DISKUSSION

Vergleichsweise wenige Untersucher haben sich in jüngerer Zeit zum Nachweis von Sperma-Antikörpern der Gelpräzipitation bedient, wiewohl sich diese Technik, im Modellversuch mit Seren immunisierter Tiere gemessen, als brauchbar und zuverlässig erweist (QUINLIVAN 1966). So ist über die Bedeutung des Mischsekrets Samenplasma aus dem Antigensystem Sperma bei der immunologischen Sterilität wenig bekannt, wenn auch viele seiner Konstituenten identifiziert sind (HEKMAN; HERMAN; LEITHOFF; HERRMANN; RAO; SHULMAN 1969; MANN; OTANI 1965; SEARCY; MISCHLER; AMANO; LI; QUINLIVAN 1969).

Diese Bedeutung ist aber im Tierversuch durch Immunisierung mit fraktionierten Komponenten der Samenflüssigkeit sichtbar zu machen: es sind zirkulierende Antikörper nachzuweisen und es kommt zu einer Fertilitätshemmung; eingetretene Schwangerschaften nehmen einen abnormen Verlauf. Auch die Immunisierung der Frau mit Samenplasma, bzw. seiner gamma-Globulinfraktion, führt zum Auftreten von Präzipitinen (BEHRMAN 1962) und, wenn verdünntes Samenplasma als Antigen dient, zu anaphylaktischen Reaktionen als Zeichen der Sensibilisierung (OTANI 1971; vgl. HALPERN).

Diese Befunde geben, auch wenn der Weg der Immunisierung nicht physiologisch zu nennen ist, der Vorstellung Raum, daß, da eine Immunisierung mit löslichen Spermafraktionen also möglich ist, weibliche Sterilität aufgrund immunologischer Phänomene mit Samenplasma als wirksamem Antigen denkbar ist.

KATSH (1965), der den unseren ähnliche Untersuchungen anstellte, fand eine Frequenz von 35.6 % positiver immunologischer Befunde gegen Sperma in Serum und Zervixschleim "idiopathisch steriler" Frauen. Allerdings zeigten auch 15 % der untersuchten fertilen Frauen positive Testergebnisse. Präzipitine gegen Samenplasma scheinen also nicht notwendigerweise eine Manifestation immunologischer Sterilität zu sein. Auch wir sahen in den Gruppen unserer Patienten, bei denen organische Befunde zur Erklärung der Kinderlosigkeit ausreichten, in 6 % der Fälle und bei Patienten mit

unbekanntem Fertilitätsstatus in 11 % serologische Präzipitationen, die sicherlich größtenteils als falsch positiv zu werten sind. Der Vergleich unserer positiven Testergebnisse bei Patienten mit ungeklärter Sterilitätsursache ergibt aber mit 27 % eine um den Faktor 2,5 häufigere Inzidenz als in der Gruppe der Frauen mit unbekannter Fertilität und in Beziehung zu den Kategorien mit organischer Erklärung der Sterilität gesetzt, beträgt das Verhältnis der Frequenzen fast 5 und liegt damit, wie auch der Vergleich der Häufigkeit des Vorkommens sperma-immunologischer Befunde bei Probanden ohne Antigenkontakt (Verhältnis 15:1) zeigt, deutlich über dem Ergebnis, das in den Kontrollgruppen festzustellen ist.

Das Serum aus der Kinderklinik, das mit einer der drei Samenplasmaproben, gegen das es getestet wurde, reagierte, stammte von einem 14-jährigen Mädchen, bei dem ein Antigenkontakt nicht als völlig unwahrscheinlich ausgeschlossen werden kann, so daß wir der Meinung zuneigen, daß präzipitierende Antikörper gegen Samenplasma im Gegensatz zu Spermagglutininen erst durch Antigenkontakt induziert werden können.

Das höherliegende Testergebnis bei KATSH im Vergleich zu unseren Resultaten in der Gruppe der ungeklärten Sterilitäten mag daher rühren, daß KATSH ein größeres Kollektiv untersuchen konnte. Zum andern sind in seiner Arbeit positive serologische Befunde und Reaktionen von Zervixschleim mit Samenplasma zusammengefaßt, während wir die Ergebnisse zirkulierender Antikörper-Befunde von denen, die in den Genitalsekreten erhoben wurden, trennten, dabei allerdings keine auf Zervixschleim oder Vaginalsekret beschränkten Resultate sahen. Zum dritten werteten wir nur solche Ergebnisse als positiv, die sich wenigstens einmal reproduzieren ließen. Zeitstudien zeigen nämlich, daß bei positiven Testausfällen bei Patienten mit immunologisch begründeter Sterilität der Antikörpertiter persistiert, während die Befunde in den Kontrollgruppen, wo eine Sterilität auf immunbiologischer Grundlage nicht, bzw. weniger wahrscheinlich ist, Schwankungen, sogar von positiv nach negativ, unterworfen sind (KATSH 1965). Danach wäre erst die Konstanz eines Befundes über längere Zeit hinweg ein schlüssiger Hinweis auf Sperma-Immunität. Unsere Beobachtung

bei einer Patientin, die sich bei anfangs positivem, aber passagerem Befund später als fertil erwies, ließe sich mit dieser Deutung befriedigend erklären.

Die positiven Testergebnisse bei den Kontrollgruppen liegen möglicherweise tatsächlich geringer als wir sie gefunden haben, weil es sich bei diesen Bestimmungen um einmalige Untersuchungen handelt, unter denen sich sicher ein Teil nicht konstanter Befunde verbirgt, die als nicht positiv anzusehen gewesen wären. In den Gruppen A - E, wo uns die Probanden über einen längeren Zeitraum zur Kontrolle der Befunde zur Verfügung waren, standen 10 konstanten 4 inkonstante immunologische Befunde gegenüber.

Bei der Interpretation einer solchen Inkonstanz der Befunde ist aber auch an das Antigen zu denken; etwa an Veränderungen durch die oder während der Lagerung, Alteration durch enzymatische Aktivität, bakterielle Verunreinigung oder Unterschiede in der aktuellen Antigenkonzentration in Proben verschiedener Tage.

Wir beurteilten die Präzipitate erst nach der Anfärbung, denn zum einen sind die Linien in aller Regel zart und ohnehin gefärbt besser zu bewerten und zum andern haben wir gesehen, daß sich ein starker Niederschlag, der dazu bei fast allen Seren, gegen die jene Spermaprobe getestet wurde, aufgetreten war, restlos ausgewaschen werden konnte, also nicht die zu erwartende Molekülgröße eines Präzipitats aufwies und der sich, wenn man die Gelplatten ohne Elution trocknete, nicht mit Proteinfärbem darstellen ließ.

Die große Frequenz immunologischer Befunde in der Gruppe D, welche sieben Patientinnen umfaßte, bei denen die Diagnostik der Sterilitätsursache noch nicht abgeschlossen, bzw. ihr Ergebnis nicht in Erfahrung zu bringen war, läßt keine sinnvolle Einordnung zu. Allerdings finden sich in dieser Patientengruppe die beiden konstanten Präzipitationsreaktionen zwischen dem Serum des Mannes und autologem Samenplasma, die vielleicht auf immunologische Implikationen mit Einschränkung der Zeugungsfähigkeit hinweisen.

BANDHAUER (1968) konnte bei Patienten mit entzündlichen Erkrankungen im Bereich des Genitaltrakts zwar vereinzelt

spermagglutinierende Antikörper im Serum nachweisen, fand jedoch keine präzipitierenden Auto-Antikörper. Auch KATSH (1965) hat bei fertilen Männern keine Präzipitationsreaktion zwischen Serum und Sperma gesehen, jedoch bei der Untersuchung der Seren von Männern, bei denen Spermagglutination oder -immobilisation nachzuweisen war, auch Präzipitine beobachtet. RÜMKE und HELLINGA, die ähnliche Befunde erhoben, konnten derartige Präzipitationslinien mit Sudanschwarz, einem Lipidfärber, darstellen, während unsere Präzipitate mit einem Proteinfärber (Amidoschwarz) sichtbar wurden. Der Nachweis zirkulierender Spermien-Antikörper im Serum der beiden Männer mit Auto-Präzipitinen mißlang, aber es zeigte sich eine Koinkidenz der serologischen Befunde bei den Ehepartnern.

Es stellt sich bei der Beobachtung präzipitierender Sperma-Antikörper beim Mann die Frage, ob es neben den Immunreaktionen, in deren Mittelpunkt als Antigen das testikuläre Spermium steht, das auf sich von physiologischem Geschehen unterscheidende Weise resorbiert wird, auch immunologische Mechanismen gibt, bei denen lösliche Bestandteile der Samenflüssigkeit eine Rolle spielen, wie es vom Experiment her ableitbar ist (SHULMAN 1969b) und ob - was letztlich entscheidend ist - derartige Befunde in Beziehung zu männlichen Fertilitätsstörungen gesetzt werden dürfen.

Eine auffällige Blutgruppenverteilung konnten wir, soweit uns die Bestimmungen vorlagen, nicht feststellen, aber wir glauben, daß ein Zusammenhang der nachgewiesenen Antikörper mit der Inkompatibilität im ABO - System schon statistisch durch Vergleich der Frequenz in den aufgestellten Kategorien ausgeschlossen werden kann. KATSH hat in ausgedehnten Studien keine Korrelation der Blutgruppenzugehörigkeit mit Testergebnissen präzipitierender Sperma-Antikörper gefunden, so wie experimentell auch kein Zusammenhang mit Spermagglutininen (RÜMKE 1959a), Immobilisinen (ISOJIMA 1972) und zytotoxischen Antikörpern (FERNANDEZ-COLLAZO; PARISH 1968) gefunden wird, wenn man korrespondierende Blutzellen, bzw. entsprechende Antiseren in die Reaktion einführt.

Es ist davon auszugehen, daß es eine "individuelle" Immunität bei der Sperma-Immunsierung gibt. So ergibt die Auswertung spermagglutinierender Seren steriler Frauen gegen das Sperma des Ehemanns eine fast dreifach höhere Frequenz positiver Befunde als Ansätze mit fremdem Ejakulat (TYLER 1967). Frauen mit Sperma-Antikörpern konzipierten prompt nach heterologer Insemination (WILSON 1956). Auch Versuche mit Kreuzproben (FRANKLIN 1964a; FJÄLLBRANT 1969a; RÜMKE und TYLER) und schlecht korrelierende Resultate von Spermagglutination (individuell) und Hämagglutination (Sperma-Pool) legen dies nah (MASSON). Auch sind Unterschiede der antigenen Komposition des Samenplasmas verschiedener Individuen festzustellen (DeFAZIO; BEHRMAN 1967; AMANO) (s. V. Abbildungen). Diese Feststellung setzt der Verwendung von Spender-Ejakulat bei den immunologischen Untersuchungen besonders auch in den Kontrollgruppen Grenzen. Hinzu kommt eine temporäre Varianz der Spermaqualität, die zu unterschiedlichen Ergebnissen immunologischer Diagnostik führen könnte.

Im Gegensatz zu Beobachtungen, die GENSSER bei Patientinnen mit Spermagglutininen machte, haben wir auch unter Therapie mit Ovulationshemmern, bzw. Gestagenen Antikörper im Serum nachweisen können.

Bei der Untersuchung der Genitalsekrete auf präzipitierende Antikörper gegen Samenplasma waren die Ergebnisse bis auf eine Ausnahme reproduzierbar. Wir sahen zweimal eine Präzipitation von gleichzeitig Zervixschleim und Vaginalsekret mit Samenplasma und in einem Fall reagierte allein der Vaginalsekret. Bei allen drei Patientinnen fanden sich auch humorale Sperma-Präzipitine (bei einer Frau zusätzlich Spermagglutination und -immobilisation) und alle zählten zur Gruppe der ungeklärten Sterilitäten. Die Probandin, die nur vorübergehend eine Reaktion zwischen Vaginalsekret und Samenplasma (ohne serologischen Befund) gezeigt hatte, bot zum Zeitpunkt dieser Untersuchung einen negativen SIMS-HUHNERTest, erwies sich Monate später jedoch als fertil.

Bei den Patientinnen mit konstanten Präzipitationsbefunden in den Genitalsekreten blieb das Ergebnis des post coital test negativ.

Nach den Ergebnissen des Tierexperiments (OTANI 1963; OMRAN) wäre zu erwarten, daß nach "transvaginaler Immunisierung" durch den Koitus vor allem die lokale Formation von Sperma-Antikörpern induziert würde, daß sich also in den Genitalsekreten deutlich positive, im Serum dagegen schwache, inkonstante Befunde nachweisen lassen. Da unsere Patientinnen neben dem lokalen Befund immer auch präzipitierende Antikörper gegen Samenplasma im Serum aufwiesen, kann nicht entschieden werden, ob primär eine echte Antikörpersekretion im Genitaltrakt in größerem Maßstab stattgefunden hatte und die Antikörper erst in der Folge in die Zirkulation gelangten oder ob sie überwiegend oder ausschließlich der systemischen Stimulation entstammten.

KATSH (1965, 1967) hat eine Präzipitation zwischen dem Serum einer sterilen Frau und ihrem Zervixschleim beschrieben und als mögliches Auto-Immunphänomen gedeutet: Antikörper gegen antigene Konstituenten des Genitaltrakts. In unserem Kollektiv konnten wir drei Mal, davon einmal konstant, dieselbe Beobachtung einer Reaktion zwischen Serum und Zervixsekret machen (s. V. Abbildungen). Bei mehreren Schleimproben zeigte sich jedoch, daß das Zervixsekret, welches mit dem Serum der Frau eine Präzipitation eingegangen war, auch mit dem Serum des Mannes reagierte, ebenso mit anderen Seren, die ihrerseits im Test gegen andere Proben von Zervixschleim negativ blieben. Fälle, in denen eine nähere Prüfung mit Hilfe von Kreuzproben auf serologische Faktoren hinweisen, die mit KATSH möglicherweise im Sinn einer Autoimmunreaktion gegen Antigene des Zervixschleims (MOGHISSI 1962; DeFAZIO) zu interpretieren wären, stehen also Befunden gegenüber, in denen der Reaktion ein Faktor, der im Sekret selbst begründet scheint, zugrundeliegt.

Die Austestung derartiger Proben gegen humane Testerythrozyten (2%ige Suspension) gab keinen Anhalt dafür, daß Blutgruppen-Antikörper das wirksame Prinzip dieser Reaktion

sind und auch die Tatsache, daß Seren von Probanden verschiedener Blutgruppen mit dem Zervixschleim reagierten, spricht gegen einen nur auf Blutfaktoren basierenden Mechanismus.

Läßt man eine solche Zervixschleimprobe gegen anti-Immunglobulinseren und gegen Serum diffundieren, so zeigt sich eine Linie identischer, bzw. multideterminanter Antigene zwischen Serum, Zervixschleim und anti-IgG (s. Abb. 7 und V. Abbildungen). Wir deuten dies dahingehend, daß wir an-

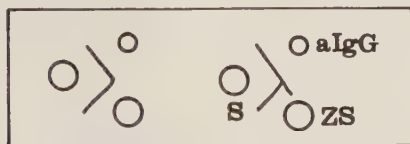


Abb. 7

Präzipitationsmuster von Serum (S), Zervixschleim (ZS) und anti-IgG-Serum (aIgG)

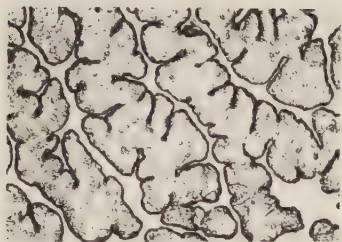
nehmen, daß der Reaktion ein Gehalt des Zervixsekrets an anti-IgG zugrundeliegt. Der Krankheitswert dieses Befunds in Zusammenhang mit einer Fertilitätsstörung könnte durch die Reaktion von anti-IgG mit Immunglobulinen des Samenplasmas, mit denen die Frau immunisiert werden kann (OTANI 1971), zu einem IgG- anti-IgG - Komplex, der die Spermienmotilität hemmt, gegeben sein. Präzipitierende Sperma-Antikörper fanden wir parallel bei zwei Patientinnen, bei einer dritten war die Reaktion zwischen Serum und Zervixschleim der einzige Befund der Sterilitätsdiagnostik.

Bei einer Probandin sahen wir neben zirkulierenden Antikörpern gegen Samenplasma und konstant positivem Testausfall

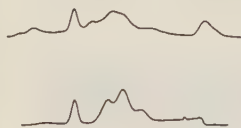
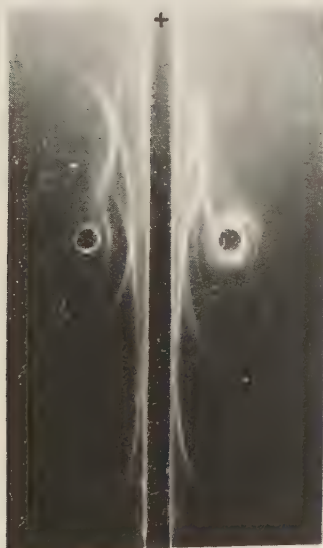
bei der Untersuchung von Zervix- und Vaginalsekret auch eine Reaktion zwischen Serum und Vaginalschleim (s. V. Abbildungen). Mit anderen Seren und einem Pool von Seren (Normalserum) konnte die Präzipitation nicht ausgelöst werden, so daß wir der Erklärung zuneigen, daß es sich hierbei um eine Reaktion humoraler Antikörper gegen Antigene des Vaginalsekrets (ANZAI) handelte.

Die Daten, die wir bei den wenigen uns zur Verfügung stehenden Probanden gewinnen konnten, lassen sich hinsichtlich der Größenordnung positiver Befunde bei der Patientengruppe mit ungeklärter Sterilitätsursache mit Ergebnissen vergleichen, die mit Hilfe von Spermagglutinations- und -immobilisationstechniken erzielt werden. Es ist offenkundig, daß die Präzipitationsmethode -darin zumindest den Agglutinationstests ähnlich- als falsch positiv zu wertende Ergebnisse liefern kann. Aus dem Wissen um die widersprüchlichen Befunde, mit denen die Diagnostik der immunbiologischen Fertilitätsstörung noch belastet ist, folgt, daß es einen "screening test" eigentlich nicht geben kann. Solange über die Natur der Antikörper, die tatsächlich in vivo in Beziehung zu Unfruchtbarkeit stehen oder in vitro eindeutige Schlüsse zulassen, so wenig bekannt ist wie über die effektiv wirksamen Antigene, muß die Labordiagnostik auf eine breite Grundlage gestellt werden, wenn es gilt, immunologische Implikationen wahrscheinlich zu machen. Auch aus theoretischen Erwägungen über die Bildung von Antikörpern sollten vielerlei Tests angestellt werden, zumal die bislang üblichen Methoden hinsichtlich der Bewertung ihrer Empfindlichkeit oder gar Brauchbarkeit noch umstritten sind.

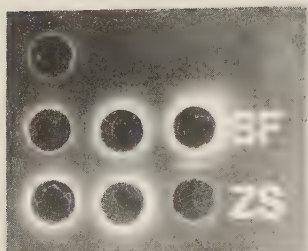
V. ABBILDUNGEN



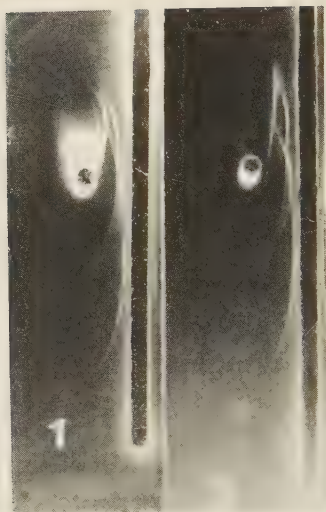
Arborisationsmuster des
Zervixschleims der Zyklus-
mitte einer Patientin mit
negativem post coital test
(Orig. Vergr. 270)



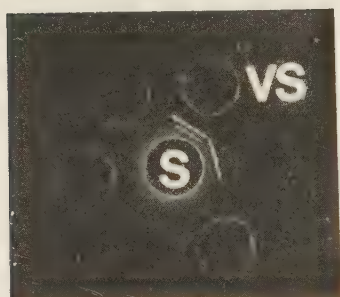
Immunphorogramme (Rinne:
Anti human semen serum)
und Elektrophoresemuster
zweier Samenplasma-Proben



Präzipitation zwischen Serum
der Frau (SF) und Zervix-
schleim (ZS) in der Testan-
ordnung D

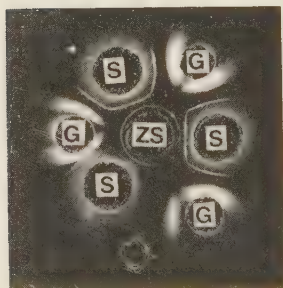


Immunpheroogramme des Samen-
plasmas eines Probanden an
verschiedenen Tagen
(Rinne: Anti human semen
serum)



Präzipitation zwischen Serum
(S) und Vaginalsekret (VS)

(Das Vaginalsekret ist, von
oben rechts beginnend, halb-
wertig von 1:1 bis 1:32 ver-
dünnt)



Präzipitation zwischen Zer-
vixschleim (ZS), Serum (S)
und anti-IgG (G)

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Wir untersuchten Serum und Genitalsekrete von 47 Patienten der Sterilitätssprechstunde mit Hilfe der Doppelgelddiffusion nach OUCHTERLONY auf präzipitierende Antikörper gegen Samenplasma. Frauen mit nicht aufzuklärender Ursache der Sterilität zeigten mit 27% die höchste Frequenz positiver serologischer Befunde, während in der Gruppe mit organischer Sterilitätsursache (6%) und bei Probandinnen mit unbekannter Fertilität (11%) deutlich weniger positive Resultate verzeichnet wurden. Bei zwei Männern konnten präzipitierende Auto-Antikörper nachgewiesen werden und es wurden Reaktionen zwischen Serum und Zervixschleim, bzw. Vaginalsekret beobachtet.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

- AMANO, Y., BEHRMAN, S.J.
Immunochemical studies on human seminal plasma
II. Isolation and characterization of major antigens
Int. J. Fertil. 13, 61 (1968)
- ANSBACHER, R., MANARANG-PANGAN, S., SRIVANNABOON, S.
Sperm antibodies in infertile couples
Fertil. and Steril. 22, 298 (1971)
- ANZAI, T.
Immunochemical study of vaginal secretion. I. Detection
of serum and non-serum protein components in normal vaginal
secretion
Proc. Soc. Exp. Biol. 113, 54 (1963)
- ARDELT, F.
Spermaresorption bei gesunden und genitalkranken Frauen
Arch. Gynäk. 156, 357 (1933)
- ASCONAS, B.A., HUMPHREY, J.H.
Formation of specific antibodies and γ -Globulin in rabbits
Biochem. J. 68, 252 (1958)
- ASHITAKA, Y., ISOJIMA, S., UKITA, H.
Mechanism of experimental sterility induced in Guinea pigs
by injection of homologous testis and sperm
I Fertil. and Steril. 15, 206 (1964)
II Fertil. and Steril. 15, 214 (1964)
- AUSTIN, C.R.
Fate of spermatozoa in the uterus of mouse and rat
J. Endocr. 14, 335 (1957)
- BABADAGLY, A.
Espermioinmunidad como método anticoncepcional
Siglo méd. 82, 211 (1928)
- BANDHAUER, K.
Immunreaktionen bei Fertilitätsstörungen des Mannes
Urol. int. (Basel) 21, 247 (1966)
- BANDHAUER, K.
Immunologisch bedingte Fertilitätsstörungen des Mannes
Wien. Klin. Wschr. 80, 652 (1968)
- BASKIN, M.J.
Temporary sterilization by the injection of human spermatozoa. A preliminary report
Amer. J. Obstet. Gynec. 24, 892 (1932)
- BASKIN, M.J.
A nonspecific spermatotoxic vaccine and process of producing same
U.S. Patent No. 2.103.240 (1937)
- BATTY, I., WARRACK, G.H.
Local antibody production in the mammary gland, spleen,
uterus, vagina and appendix of the rabbit
J. Path. Bact. 70, 355 (1955)

- BAUM, J.
Reaction of Guinea pig spermatozoa with homologous anti-
body as demonstrated by fluorescent staining
Lancet I, 810 (1959)
- BEDFORD, J.M.
Non-specific tail-tail agglutination of mammalian sperma-
tozoa
Exp. Cell Res. 38, 654 (1965)
- BEHRMAN, S.J., BUETTNER-JANUSCH, J., HEGLAR, R.,
GERSHOWITZ, H., TEW, W.L.
ABO(H) blood incompatibility as a cause of infertility:
A new concept
Amer. J. Obstet. Gynec. 79, 847 (1960)
- BEHRMAN, S.J.
Antifertility effects of natural and immune antibodies
Proc. Conf. Immuno-Reproduction, La Jolla 1962
- BEHRMAN, S.J., OTANI, Y.
Transvaginal immunization of the Guinea pig with homo-
logous testis and epididymal sperm
Int. J. Fertil. 8, 829 (1963)
- BEHRMAN, S.J.
Agglutinins, Antibodies and Immune reactions
Clin. Obstet. Gynec. 8, 91 (1965 a)
- BEHRMAN, S.J., NAKAYAMA, M.
Antitestis antibody: its inhibition of pregnancy
Fertil. and Steril. 16, 37 (1965 b)
- BEHRMAN, S.J.
Reduction of fertility in rabbits by iso-immunisation:
Mechanism of action
Excerpta med. 109, 78 (1966 a)
- BEHRMAN, S.J.
Immunologic phenomena in infertility: some clinical
applications
Harper Hosp. Bull. 24, 147 (1966 b)
- BEHRMAN, S.J., AMANO, Y.
Immunochemical studies on human seminal plasma
I. Antigenicity of seminal protein
Int. J. Fertil. 12, 291 (1967)
- BEHRMAN, S.J.
The immune response and infertility: experimental evidence
in: Progress in Infertility, BEHRMAN, S.J. and KISTNER, R.W.
(Ed.) Little, Brown & Cie, Boston 1968
- BELL, E.B., WOLF, B.
Antibody synthesis in vitro by the rabbit vagina against
diphtheria toxoid
Nature 214, 423 (1967)
- BICKENBACH, W., DÖRING, G.K.
Die Sterilität der Frau
Gg. Thieme, Stuttgart 1967
- BOCCI, A., NOTARBARTOLO, R.
Anticorpi antispermatici quale fattore di sterilità indagati
nel siero, nello sperma e nelle secrezioni cervico-vaginali
Proc. 2nd World Congress Fertil. Steril. 2, 35 (1958)

- BODNAR, L., KAMNIKER, H.
Zur Frage der Spermaimmunität
Dtsch. med. Wschr. 51, 2119 (1925)
- BOETTCHER, B., KAY, D.J.
Fractionation of a human spermagglutinating serum
Nature 223, 737 (1969)
- BOETTCHER, B.
Spermagglutinating activity in some human sera
Int. J. Fertil. 15, 143 (1970)
- BOTELLA LLUSIA, J.
Sobre esterilidad sin causa aparente
II. Esterilidad e infertilidad de origen inmunológico
Acta ginec. (Madr.) 22, 211 (1971)
- BRUNNER, E.K.
An experiment in temporary immunization against pregnancy
Hum. Fertil. 6, 10 (1941)
- BUXTON, C.L., WONG, A.S. H.
Spermicidal bacteria in the cervix as a cause of sterility
Amer. J. Obstet. Gynec. 64, 628 (1952)
- CHU, H.P.
The agglutination of spermatozoa by viruses of influenza, mumps and Newcastle disease
6th Congress Int. Microbiologia III, 131 (1953)
- CISTERNINO, A., FINOCCHIARO, G.
Immunologia e sterilità coniugale
Clin. ginec. 11, 139 (1969)
- CLAUSEN, J.
Immunological techniques for the identification and estimation of macromolecules
North Holland Publishing Cie, Amsterdam 1969
- COHEN, J., KRULIK, D., MERGER, R., PILLOT, J.
Recherche d'un mécanisme immunologique à l'origine de certaines sterilités
Gynéc. et Obstét. 67, 515 (1968)
- COOMBS, R.
zit. in: EDWARDS, R.G. (Ed.), Immunology and Reproduction
- DARWIN, C.
The descent of man and selection in relation to sex
D. Appleton Cie, N.Y., 1898
- DAVAJAN, V., NAKAMURA, R.N., MISHALL, D.
A simplified technique for evaluation of the biophysical properties of cervical mucus
Amer. J. Obstet. Gynec. 109, 1042 (1971)
- DeFAZIO, S., LEWIS, B.K., KETCHEL, M.M.
Antigenic variations in the seminal plasma of different men
J. Reprod. Fertil. 20, 29 (1969)
- DeFAZIO, S., KETCHEL, M.M.
Immuno-electrophoretic analysis of human cervical mucus and seminal plasma with an antiserum to cervical mucus
J. Reprod. Fertil. 25, 11 (1971)

- DÖRING, G.K.
Über die Häufigkeit der verschiedenen Sterilitätsursachen bei der Frau und die Erfolgsaussichten ihrer Behandlung
Geburtsh. u. Frauenheilk. 30, 302 (1970)
- DREVIUS, L.O.
On the mechanism of sperm immobilization induced by normal sera und antisemen sera
Exp. Cell Res. 51, 362 (1968)
- DUKES, C.D.
Sterility and anti-spermatic hetero-immunization.
clinical study
Proc. 5th World Congr. Fertil. and Steril., Stockholm 1966
- DUKES, C.D.
Antispermatozoal antibody
in: BEHRMAN, S.J., KISTNER, R.W. (Ed.), Progress in Infertility, Little, Brown & Cie, Boston 1968 a
- DUKES, C.D., FRANKLIN, R.
Sperm-agglutinins and human infertility: female
Fertil. and Steril. 19, 263 (1968 b)
- EDWARDS, R.G.
Antigenicity of rabbit semen, bull semen and egg yolk after intravaginal or intramuscular injection into female rabbits
J. Reprod. Fertil. 1, 385 (1960)
- EDWARDS, R.G.
Immunological control of fertility in female mice
Nature 203, 50 (1964)
- EDWARDS, R.G.
Antibodies and fertility
Science 6, 192 (1967)
- EDWARDS, R.G.
Immunological aspects of infertility
Proc. roy. Soc. Med. 62, 25 (1969 a)
- EDWARDS, R.G. (Ed.)
Immunology and Reproduction
Int. Planned Parenthood Fed.,
Stephen Austin & Sons Ltd., Hertford, London 1969 b
- EL-MAHGOUB, S.
Antispermatozoal antibodies in infertile women with cervicovaginal schistosomiasis
Amer. J. Obstet. Gynec. 112, 781 (1972)
- ERNST, A.M., ACUNA, E.N.
Female sterility due to anaphylaxis to sperm
Proc. III. World Congr. Fertil. and Steril, Amsterdam 1959
- ESCUDER, C.J.
La esterilización biológica temporaria de la mujer por esperma humano
Arch. Urug. Med. 8, 484 (1936)
- FELTKAMP, T.E.W., KRYUFF, K., LADIGES, N., RÜMKE, P.
Autospermagglutinins: immunofluorescent studies
Ann. N. Y. Acad. Sci. 124, 702 (1965)

- FERNANDEZ-COLLAZO, E., THIERER, E.
Action of ABO-Antisera on human spermatozoa
Fertil. and Steril. 23, 376 (1972)
- FIKENTSCHER, R.
Erfassung der männlichen und weiblichen Faktoren als
Sterilitätsursachen
Münch. med. Wschr. 38, 1671 (1970)
- FJÄLLBRANT, B.
Immunoagglutination of sperm in cases of sterility
Acta obstet. gynec. scand. 44, 474 (1965)
- FJÄLLBRANT, B.
Fertility in a man autoimmunized to sperm
J. Reprod. Fertil. 14, 143 (1967)
- FJÄLLBRANT, B.
Interrelation between high levels of sperm antibodies, re-
duced penetration of cervical mucus by spermatozoa, and
sterility in men
Acta obstet. gynec. scand. 47, 102 (1968)
- FJÄLLBRANT, B.
Cervical mucus penetration by human spermatozoa treated
with anti-spermatozoal antibodies from rabbit and man
Acta obstet. gynec. scand. 48, 71 (1969 a)
- FJÄLLBRANT, B.
Studies on sera from men with sperm antibodies
Acta obstet. gynec. scand. 48, 131 (1969 b)
- FJÄLLBRANT, B.
Localization of human male autoantibodies on spermatozoa
Amer. J. Obstet. Gynec. 108, 550 (1970)
- FRANKLIN, R., DUKES, D.
Antispermatozoal antibody and unexplained infertility
Amer. J. Obstet. Gynec. 89, 6 (1964)
- FRANKLIN, R., DUKES, D.
Further studies on spermagglutinating antibody and unex-
plained infertility
J. Amer. med. Ass. 190, 682 (1964 b)
- GENSSER, G.
Spermagglutinins and contraceptives
Lancet II, 491 (1965)
- GLASS, R., VAIDYA, R.
Sperm-agglutinating antibodies in infertile women
Fertil. and Steril. 21, 657 (1970)
- GUMPPENBERG, S.v.
Inaugural-Dissertation (noch nicht veröffentlicht)
- GÜNTHER, E.
Die Spermaimmunität der Frau. Eine Literaturübersicht
Zschr. ärztl. Fortbild. 63, 747 (1969)
- HALPERN, B.N., KY, T., ROBERT, B.
Clinical and immunological study of an exceptional case
of reaginic type of sensitization to human seminal fluid
Immunology 12, 247 (1967)

- HAMERLYNCK, J.
Cytotoxic and other auto-antibodies against spermatozoa in relation to infertility in the human male
Dissertation, Amsterdam 1970
- HEKMAN, A., RÜMKE, P.
The antigens of human seminal plasma
Fertil. and Steril. 20, 312 (1969)
- HERMAN, G.
Le plasma seminal
in: GRABAR, P., BURTIN, P., Analyse immunoélectrophoretique, Masson & Cie, Paris 1960
- HERRMANN, W.P.
Immunologische Charakterisierung menschlicher Spermaplasma-proteine
Andrologie 1, 11 (1969)
- HILFRICH, H.J.
Untersuchungen über die immunologische Fertilitätsbeeinträchtigung bei Kaninchen
Arch. Gynäk. 210, 293 (1971)
- HJORT, T., HANSEN, K.B.
Immunofluorescent studies on human spermatozoa. I. The detection of different spermatozoal antibodies and their occurrence in normal and infertile women
Clin. Exp. Immunol. (im Druck)
- HORNSTEIN, O.
Problem der sogenannten Spermaimmunität
Urologe 3, 211 (1964)
- HULKA, J.F., OMRAN, K.F.
The uterine cervix as a potential local antibody secretor
Amer. J. Obstet. Gynec. 104, 440 (1969)
- HULKA, J.F.
Infertility induced by local antibody secretion against sperm in the uterine cervix
Excerpta med. 234
VIIth World Congr. Fertil. and Steril. Tokyo/Kyoto 1971
- IKEDA, N.
Experimental studies on sterility caused by sperm immunity
J. Jap. obstet. gynaec. Soc. 15, 1109 (1963)
- ISOJIMA, S., LI, T.S., ASHITAKA, Y.
Immunologic analysis of sperm-immobilizing factor found in sera of women with unexplained sterility
Amer. J. Obstet. Gynec. 101, 677 (1968 a)
- ISOJIMA, S., TSUZUKU, O.
Problem of ABO blood-group incompatibility and sterility: the effect of blood group antibody on spermatozoa
Amer. J. Obstet. Gynec. 102, 304 (1968 b)
- ISOJIMA, S.
Relationship between antibodies to spermatozoa and sterility in females
in: EDWARDS, R.G. (Ed.), Immunology and Reproduction

- ISOJIMA, S., TSUCHIYA, K., KOYAMA, K., TANAKA, C., NAKA, O., ADACHI, H.
Further studies on sperm-immobilizing antibody found in sera of unexplained cases of sterility in women
Amer. J. Obstet. Gynec. 112, 199 (1972)
- ISRAELSTAM, D.M.
The incidence of sperm-agglutinating antibodies in the serum of infertile women
Fertil. and Steril. 20, 275 (1969)
- J.A.M.A. (Editorial question)
Have spermatozoa functions or effects other than fertilization?
J. Amer. med. Ass. 77, 42 (1921)
- KATSH, S.
In vitro demonstration of uterine anaphylaxis in Guinea pigs sensitized with homologous testis or sperm
Nature (Lond.) 180, 1047 (1957).
- KATSH, S.
Immunology, fertility, and infertility: a historical survey
Amer. J. Obstet. Gynec. 77, 946 (1959)
- KATSH, S.
Studies on immunological aspects of reproduction in laboratory animals and man
Excerpta med. 72, 513
Proc. VIIth Conf. Planned Parenthood, Singapore 1963
- KATSH, S., KATSH, G.
Perspectives in Immunological control of reproduction
Pacific Med. Surg. 73, 28 (1965) Suppl. 1A
- KATSH, S.
Immunological aspects of infertility and conception control in: MARKUS, S., MARKUS, C. (Ed.), *Advances in Obstetrics and Gynecology*, vol. I, Williams and Wilkins, Baltimore 1967
- KATSH, S., AGUIRRE, A., KATSH, G.
Inactivation of sperm antigens by sera and tissues of the female reproductive tract
Fertil. and Steril. 19, 740 (1968)
- KIBRICK, S., BELDING, D.L., MERRILL, B.
Methods for the detection of antibodies against mammalian spermatozoa. II. A gelatin agglutination test
Fertil. and Steril. 3, 430 (1952)
- KIDDY, C.A., STONE, W.H., CASIDA, L.E.
Immunological studies on fertility and sterility. II. Effects of treatment of semen with antibodies on fertility in rabbits
J. Immunol. 82, 125 (1959)
- KOLODNY, R.C., KOEHLER, B., TORO, G., MASTERS, W.
Sperm-agglutinating antibodies and infertility
Obstet. and Gynec. 38, 576 (1971)
- KREBS, D., LEHMANN, F.
Experimental studies in rabbits on the mechanism of immunological caused sterility
World Congr. Fertil. and Steril., Tokyo/Kyoto 1971

- KREMER, J.A.
A simple sperm penetration test
Int. J. Fertil. 10, 209 (1965)
- KRIEG, H., EYQUEM, A.
Immunologie und Sterilität
Gynäk. Rdsch. 1, 243 (1964)
- KRIEG, H.
Immunologisch bedingte Fertilitätsstörungen
Med. Klin. 64, 1223 (1969)
- KRIEG, H.
Immunology of Reproduction
in : GIBIAN, H., PLOTZ, E.J. (Ed.), Mammalian Reproduction,
Springer Verlag, 1970
- KRIEG, H., REISSMANN, G.
Immunologische Ursachen der Sterilität
Zschr. Allg. Med. 47, 1381 (1971)
- KUNITAKE, G., DAVAJAN, V.
A new method of evaluating infertility due to cervical-
mucus-spermatozoa incompatibility
Fertil. and Steril. 21, 706 (1970)
- LAFFONT, A.S., THÉRON, G.
Trois cas de stérilisation biologique temporaire
Bull. Soc. Obstét. Gynéc. Paris 23, 207 (1934)
- LANDSTEINER, K.
Zur Kenntnis der spezifisch auf Blutkörperchen wirkenden Sera
Zbl. Bakt. 25, 546 (1899)
- LEHMANN, F., DIETRICH, K., DÖRING, W., KREBS, D.
Experimentelle Untersuchungen zur Bedeutung immunologischer
Faktoren bei der weiblichen Sterilität
Arch. Gynäk. 211, 303 (1971)
- LEITHOFF, H., GENKEL, V.
Die Herkunft der organspezifischen Proteine des menschlichen
Spermaplasmas
Med. Welt 39, 2073 (1964)
- LEVANON, Y., ROSSETINI, S.
A seminal fluid component used for desensibilization of
women with unexplained infertility
in: PEETERS, H., Protides of the biological fluids, Proc.
16th Coll., Bruges 1968; Pergamon Press, Oxford 1969
- LI, T.S., BEHRMAN, S.J.
The sperm and seminal plasma-specific antigens of human semen
Fertil. and Steril. 21, 565 (1970)
- LIPPES, J.
Immunohistological localization of γ G, γ A, γ M secretory piece
and lactoferrin in the human female genital tract
Contraception 1, 163 (1970)
- MALINAK, L.R., MUMFORD, D.N., FRANKLIN, R.R.
An expanded study on sperm agglutinating antibodies in
fertile and infertile couples
24th Annual Meeting Amer. Fertil. Soc., San Francisco 1968

- MANARANG-PANGAN, S., BEHRMAN, S.J.
Spermatotoxicity of immune sera in human infertility
Fertil. and Steril. 22, 145 (1971)
- MANN, T.
The biochemistry of semen and of the male reproductive tract
Methuen & Co Ltd., London 1964
- MASSON, D., LEHMANN, F., BRECKWOLDT, M., KREBS, D.
Sperma-Antikörper als mögliche Ursache einer ungeklärten Sterilität
Geburtsh. und Frauenheilk. 30, 103 (1970)
- McCARTNEY, J.L.
Further observations on the antigenic effects of semen
Amer. J. Physiol. 66, 404 (1923)
- McLAREN, A.
Immunologic control of fertility in female mice
Nature (Lond.) 201, 582 (1964)
- MEAKER, S.R.
Some aspects of the problem of sterility
Boston Med. surg. J. 187, 15 (1922)
- MENGE, A.C.
Immune reactions and infertility
J. Reprod. Fertil. Suppl. 10, 171 (1970)
- MENZOIAN, J.O., KETCHEL, M.M.
Immunological tolerance of the female to homologous seminal plasma protein
Nature (Lond.) 211, 133 (1966)
- METZ, C.B., ANIKA, J.
Failure of conception in rabbits inseminated with non-agglutinating univalent antibody-treated semen
Biol. Reprod. 2, 284 (1970)
- MISCHLER, T., REINEKE, P.
Some electrophoretic and immunological properties of human semen
J. Reprod. Fertil. 12, 125 (1966)
- MOGHISSI, K.S., NEUHAUS, O.W.
Composition and properties of human cervical mucus
Amer. J. Obstet. Gynec. 83, 149 (1962)
- MOYER, D.L.
Induced isoantibody to homologous seminal and spermatozoal antigens in female monkeys
Fertil. and Steril. 18, 497 (1967)
- NAIRN, R.C.
zit. n. SOBBE et al.
- NAKABAYASHI, N.T., TYLER, E.T., TYLER, A.
Immunologic aspects of human infertility
Fertil. and Steril. 12, 544 (1961)
- NOYES, R.
Antibody binding of spermatozoa
Fertil. and Steril. 20, 43 (1969)

- OMRAN, K.F., HULKA, J.F.
Infertility associated with induced local antibody secretion against sperm in the bovine uterine cervix
Int. J. Fertil. 16, 195 (1971)
- OTANI, Y., BEHRMAN, S.J.
Immunization of the Guinea pig with homologous testis and sperm
Fertil. and Steril. 14, 456 (1963)
- OTANI, Y.
Antigenicity of human semen, sperm and testis
Int. J. Fertil. 10, 143 (1965)
- OTANI, Y., HIROSHI, I., SYUNJI, I., KAGKAMI, T.
Immunization of human female with human sperm and semen
Int. J. Fertil. 16, 19 (1971)
- OUCHTERLONY, O.
Antigen-antibody reactions in gels
Acta path. microbiol. scand. 32, 231 (1953)
- PAPASOV, B., ENTSCHIEV, E.M.
Nachweis von "Spermienantikörpern" beim Weibce als Sterilitätsursache
Zbl. Gynäk. 85/2, 1542 (1963)
- PARISH, W.E., CARRON-BROWN, J.A., RICHARDS, C.B.
The detection of antibodies to spermatozoa and to blood group antigens in cervical mucus
J. Reprod. Fertil. 13, 469 (1967)
- PARISH, W.E., WARD, A.
Studies of cervical mucus and serum from infertile women
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 75, 1089 (1968)
- PARSONS, E.I., HYDE, R.R.
An evaluation of spermatotoxic sera in the prevention of pregnancy
Amer. J. Hyg. 31, 89 (1940)
- PIERCE, A.E.
Specific antibodies at mucous surfaces
Vet. Rev. Annot. 5, 17 (1959)
- PIKO, L.
Immunological phenomena in the reproductive tract
Int. J. Fertil. 12, 377 (1967)
- POMMERENKE, W.T.
Effects of sperm injection into female rabbits
Physiol. and Zool. 1, 97 (1928)
- QUINLIVAN, W.L.G.
Antigen-antibody reactions with human semen
Fertil. and Steril. 17, 722 (1966)
- QUINLIVAN, W.L.G.
The specific antigens of human seminal plasma
Fertil. and Steril. 20, 58 (1969)
- RAO, S.S., SADRI, K.
Immunological studies with human semen and cervical mucus
Proc. 6th Int. Conf. Planned Parenthood, New Delhi 1959

- RAUM, H.R.
Immunfluoreszentuntersuchungen an Spermatozoen
Inaugural-Dissertation, München 1971
- RODRIGUEZ-LOPEZ, M.B.
Esterilizacion biologica temporaria de la mujer
Arch. urug. Med. 9, 373 (1936)
- ROSENFELD, S.
Semen injections with serologic studies
Amer. J. Obstet. Gynec. 12, 385 (1926)
- ROSENTHAL, L.
Sperm agglutination by bacteria
Proc. Soc. exp. Biol. 28, 827 (1931)
- RÜMKE, P., TYLER, A.
zit. n. HORNSTEIN, O.
- RÜMKE, P., HAMERLYNCK, J.
A test for the detection of cytotoxic antibodies to
spermatozoa in man
J. Reprod. Fert. 17, 191 (1968)
- RÜMKE, P.
Autoimmunität gegen Spermatozoen beim Menschen
Arzneimittel-Forsch. 20, 174 (1970)
- SANDLER, B.
The relation of nasopharyngeal infection to infertility
Stud. Fertil. 10, 111 (1959)
- SAWADA, Y., BEHRMAN, S.J.
Reduction of fertility in rabbits by iso-immunization:
mechanism of action
Proc. 5th World Congr. Fertil. Steril., Stockholm 1966
- SCHOYSMAN, R.
(Disk.)
Proc. 5th World Congr. Fertil. Steril., Stockholm 1966
- SCHUMACHER, G.F.B.
Pers. Mitt.
- SCHWIMMER, W.B., USTAY, K.A., BEHRMAN, S.J.
Sperm-agglutinating antibodies and decreased fertility
in prostitutes
Obstet. and Gynec. 30, 192 (1967 a)
- SCHWIMMER, W.B., USTAY, K.A., BEHRMAN, S.J.
An evaluation of immunologic factors in infertility
Fertil. and Steril. 18, 167 (1967 b)
- SEARCY, R., CRAIG, R., BERGQUIST, L.
Immunochemical properties of normal and pathologic seminal
plasma
Fertil. and Steril. 15, 1 (1964)
- SHULMAN, S.
Antigenic analysis of the male tract
in: EDWARDS, R.G., Immunology and Reproduction, Int.
Planned Parenthood Fed., London 1969 a

- SHULMAN, S.
Antigenic specificity of seminal plasma and the formation of autoantibodies
Proc. Int. Symp. Immunology of Spermatozoa and fertilization, Varna 1967, Bulgarian Academy of Sciences Press, Sofia, 1969 b
- SHULMAN, S.
Antigenität und Autoimmunität bei der geschlechtlichen Fortpflanzung
Dtsch. Ärztebl. 45, 3342 (1970)
- SOBBE, A., HAFERKAMP, O., DOEPFNER, R.
Serologische und immunhistologische Untersuchungen an Sperma und Samen von Männern steriler Ehen
Dtsch. med. Wschr. 91, 1234 (1966)
- SOUTHAM, A.L.
Clinical significance of antibodies to spermatozoa and seminal plasma
J. Reprod. Fertil. 5, 458 (1963)
- STEVENS, K.M., FOST, C.A., BALOWS, A.
Circulating antibodies to human seminal plasma in man
J. Reprod. Fertil. 10, 137 (1965)
- STRAUS, E.K.
Sperm immobilization in the human vagina by induced mucoantibody
Fertil. and Steril. 16, 346 (1965)
- SUTHERLAND, J.M., LANDING, B.H.
Failure to demonstrate antibody to sperm in serum of prostitutes
Lancet II, 56 (1961)
- TEAGUE, N.
Interference of human spermatozoa motility by *E. coli*
Fertil. and Steril. 22, 281 (1971)
- TOMASI, T.B.
The gamma-A-globulins: first line of defense
Hosp. Pract. 2, 26 (1967)
- TYLER, A.
Approaches to the control of fertility based on immunological phenomena
J. Reprod. Fertil. 2, 473 (1961)
- TYLER, A., BISHOP, D.W.
Immunological Phenomena
in: HARTMANN, C.G., Mechanisms concerned with conception, Pergamon Press, N.Y. 1963
- TYLER, A., TYLER, E.T., DENNY, P.C.
Concepts and experiments in immunoreproduction
Fertil. and Steril. 18, 153 (1967)
- VAIDYA, R.A., GLASS, R.H.
Sperm-immobilizing and agglutinating antibodies in the serum of infertile women
Obstet. and Gynec. 37, 546 (1971)

- WEIL, A.J., RODENBURG, J.M.
The seminal vesicle as the source of the spermatozoa
coating antigen of seminal plasma
Proc. Soc. exp. Biol. 109, 567 (1962)
- WHO Scientific Group
Immunological aspect of human reproduction
Wld. Hlth. Org. techn. Rep. Ser. 334, 1 (1966)
- WILLIAMS, C.A., CHASE, M.W.
Methods in Immunology and Immunochemistry
vol III, Reaction of antibodies with soluble antigens
Academic Press, N.Y., London 1971
- WILSON, L.
Sperm agglutinins in human semen and blood
Proc. Soc. exp. Biol. 85, 652 (1954)

Ich danke an dieser Stelle all denen, die am Zustandekommen dieser Arbeit ihren Teil haben; namentlich Herrn Prof. Zimmer bin ich für vielerlei gewährte Unterstützung, großzügige Hilfeleistung und viele Anregungen verpflichtet. Mein besonderer Dank gilt Frau K. von Busch vom Hygiene-Institut der Universität, die mir ihr Wissen und ihre Erfahrung in der Laborpraxis zugänglich machte.

P.H.

Lebenslauf

Am 19. September 1945 wurde ich als einziges Kind des Filmtechnikers Julius Heubeck und seiner Ehefrau Ruth, geb. Vollkommer, in Nürnberg geboren.

Nach der Volksschule besuchte ich ab 1956 dort das Hans-Sachs-Gymnasium. 1961 siedelte die Familie nach München über, wo ich am Max-Planck-Gymnasium 1965 die Reifeprüfung ablegte.

Nach zweijährigem Militärdienst nahm ich im Wintersemester 1967/68 an der Universität München das Studium der Medizin auf. Im April 1970 bestand ich das Physikum; im November des folgenden Jahres verheiratete ich mich mit Ursula Schrotberger, Studentin der Naturwissenschaften.

Nach 11-semesterigem Studium legte ich im Juni 1973 das Medizinische Staatsexamen ab und bin seit August 1973 als Medizinal-Assistent am Kreiskrankenhaus Fürstenfeldbruck.

